

A rettegett Benini-öböl és a kinin – vázlatos gyógyszerertörténet. III. rész*

Kiss Árpád

„Kerüld el, rettegett a Benini-öböl
Egy, ha marad, ki túléli negyvenből”
[1, 2]

A globális kinapiac

Ültetvények, gyárak

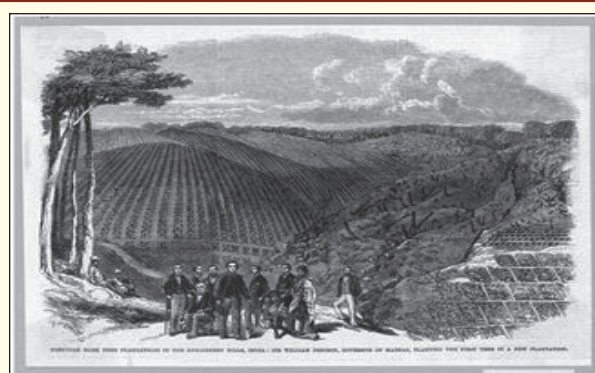
„A kinakéreg bevezetése a gyógyításba olyan jelentőségű, mint a puskaporé a harcművészetbe” – írta Ramazzini páduai orvos 1702-ben. Anglia, Hollandia és a többi hatalom épülő gyarmatbirodalmának jelentős része, így az afrikai kontinens nagy hányada, India és a Távol-Kelet, fertőzött volt maláriával. Emiatt egyre nőtt a kereslet a kinakéreg iránt. Spanyolország ugyan igyekezett éberen őrködni dél-amerikai kinafa monopóliumán, azonban a fa termesztésével nemigen törődtek. A jelentős nemesfém-bányászat a gyarmatokon (pl. Potosi ezüstbányák) inkább volt előtérben. A spanyolokat az ültetvények kialakításában más nemzetek hamarosan kiszorítják, hasonlóan a cukornád termesztéséhez [45]. A tudós utazókat, mint pl. a francia *la Condamin*-t is csak kísérettel engedték a perui alkirályságban utazgatni és kutatómunkát folytatni. Több eredménytelen kísérlet után a holland megbízatással utazó német *Hasskarl*, majd az angol *Spruce* és *Markham* mégis szerzett *C. officinalis* és *C. succirubra* magokat.

Ezt követően a 19. sz. első felében a hollandok Jáván, az angolok Indiában [pl. a nyugat-indiai Nilgiriben (1. ábra)] és Ceylonon létesítenek ültetvényeket. Az angol *Charles Ledger* érdeme, hogy végül a legnagyobb kinintartalmú *C. calisaya*-t telepítették az ültetvényeken (2. ábra). A *C. succirubra*, vörös kinafa kinintar-

A kinin története akár a modern gyógyszerészet és a gyógyszeripar tömör történetének is tekinthető.

A 17. század elején Dél-Amerikából Európába átkerült kinakéreg az első kétszáz évben kigyógyította a kontinens lakóit a maláriából. A jelentőségét 1700-ban egy olasz orvos a puskaporéhoz hasonlítja. A 19. sz. közepén felismerték, hogy a malária megelőzhető kininnel. Ezután az immár tiszta kinin nélkülözhetetlen a gyarmatosításban. A 19. században a kinafa ültetvények létrehozásával, majd a kiningyárak létesítésével a 20. sz. fordulójára kialakult a globális kinapiac. Az első kontinentális méretű gyógyszerkampány gondolata – mely Indiában a 19. sz. végén fogalmazódik meg – a kininhez kapcsolódik. Ekkor definiálják a modern járványtani fogalmakat, így felismerik, hogy a kórokozó plasmodium és a betegség terjesztője (a vektor) az *Anopheles* szúnyog. A világháborúk következtében átrendeződött kininpiac és a hadiállapot miatt beállt kininhiány felgyorsította a szintetikus kininanalóg-kutatást, valamint a maláriát terjesztő szúnyogvektor kiiktatására irányuló törekvéseket (pl. DDT). Mindeközben – a maláriaellenes gyógyszerelés elterjedésével – kiszorították a gyógyszerre rezisztens plasmodiumok, így a versenyfutás a betegséggel ma is tart. A kininnel szemben azonban nem jelentettek rezisztenciát.

Az első részben a malária tüneteiről, kórokozójáról és terjedéséről, a kinafa-kéreg hatásának felismeréséről és a kinin Európába jutásáról számoltunk be. A második részben a kininnel kapcsolatos alapvető felfedezésekkel és a kinapiac kialakulásával foglalkoztunk. A harmadik részben a globális kinapiac geopolitikai és katonai összefüggéseivel, valamint a szintetikus kinin analógok használatának problémáival, a DDT és a malária eradikáció összefüggéseivel foglalkozunk.



1. ábra: Nilgiri Hills. Angol kinafa ültetvény Indiában

*I. rész: Gyógyszerészet 53. 415-416; 421-425. (2009).

II. rész: Gyógyszerészet 53. 471-475. (2009).

talma alacsony (3-4%) volt és a legfontosabb társalkaloidok: a kinidin, a cinkonin, a cinkonidin stb. adták ki az átlagban 11% összalkaloid-tartalmat (a kb. 30-féle alkaloiddal együtt). A Ledger-féle magokból telepített javai ültetvényről 14% kinintartalmú kéreg került piacra.

Ledger az indián *cascarillero Mamani* segítségével 1851-ben bukkant egy csodás *C. calisaya* ligetre, de



2. ábra: *C. calisaya* Boliv. (az SZTE Farmakognózi Intézet gyűjteményéből)

csak 1865-ben jutott hozzá a magvakhoz. A magvak londoni értékesítésével a fivérét bízta meg, ekkorra azonban a kinafa ültetvényeken már növekednek a *C. officinalis* cserjék. Emiatt lanyhuló érdeklődés fogadja a Ledger-magokat a Kew Garden, mely Londonban a kinaültetvények ügyét intézte. Végül egy kiningyáros tanácsára a londoni holland követség vette meg a magok felét, a többi pedig az angolok. A holland ültetvényen a magok szépen megeredtek, azonban a cserje gyökerét gyakran betegség támadta meg, sőt az angol ültetvényre került *C. calisaya* magok ki sem keltek. A Markham-féle cserjékhez hasonló sors várt rájuk: mind elszáradt.

A különböző ültetvényeken különböző „nemesítési” technikákkal próbálkoztak és pl. sikerrel oltottak *C. officinalis* és *C. succirubra* fákra *C. ledgerianát*. Az amszterdami kinapiacra a jávai *C. calisaya* kérését a *C. succirubra* kéréséhez viszonyítva ötszörös áron adták. Amszterdam fokozatosan a kinapiac központjává vált.

Manuel Incra Mamani (aki Ledgernek a magokat megszerezte) belehalt a verésekbe a kihallgatásakor. Ledger Ausztráliában telepedett le és elszegényedetten halt meg; Sydney-ben 1994-ben állítottak neki szobrot [2, 7, 9, 16].

A kininpiac

A kinin világszerte a maláriaellenes küzdelem legfőbb fegyvere lett és gyógyításra és megelőzésre a mai napig használják. A kinafa ültetvények képviselői (India,

Jáva), a kiningyártók (elsősorban Németország, Franciaország, Anglia, Hollandia gyáraiban folyt kiningyártás) és a jávai Bandung az Első Kinin Konvenció szervezetében 1913-ban rögzítik az előállítók és a fogyasztók érdekeit. E konvenció keretei között biztosítani akarták, hogy a kinin (1) tisztességes haszon fejében, (2) mindig elegendő mennyiségben, (3) mindenki számára hozzáférhető legyen. Ez azonban drága kinin volt.

Az „olcsó” kinin

Az indiai ültetvényeken az angol kormányzat kezdeményezte a szegényebbek számára hozzáférhető olcsó kinin (totaquine) előállítását a *C. succirubra* ültetvények kéréből úgy, hogy standardizált összalkaloid tartalmú legyen. Az „egy rúpia egy adag” az első, mindenki számára hozzáférhető olcsó gyógyszer. A szegény indiai alattvalók számára is hozzáférhető és nem piaci sikert hajszoló kinakéreg termesztéséért buzgolkodott: Duke of Argyll, Lord Salisbury és Hume, akik egymást követték az indiai gyarmati ügyek minisztériumában. A Robert Talbort-féle kéréből készült gyógyszer – egykor a „gazdagok gyógyszere” immár a szegények kininjé, míg a gyárakban előállított tiszta kininszulfát lesz a „gazdagok” kininjé.

Az I. Világháborút követően a Második Kinin Konvenció már elsősorban a holland előállítók dominanciájával jön létre. A jávai ültetvényekről származó kinakéreg 90%-át (ami megfelelt az összkéreg-mennyiség 80%-ának) Amszterdam közvetítésével a Kina Bureau értékesítette. A Nederlandsche Kinine Fabriek, az Amsterdam Chinine Fabriek és egy Bandungban épült gyár voltak a piac szempontjából a legmeghatározóbbak. A maradék 10% kinakérget előállító jávai ültetvény japán és angol kézben volt.

Az I. Világháborúban legyőzött Németország elveszíti az 1905-ben Afrikában (Kamerun) telepített kinaültetvényeket és hazai kiningyárait is. A hollandoktól való függőség kivédése a szintetikus kinin és mesterséges kinin-analóg szerek kutatására és előállítására ösztönzi a német I.G. Farbenindustrie-t.

A Kina Bureau a II. Világháború kitöréséig maradt fenn. A két világháború között a Népszövetség életre hívta a Malária Konvenciót, mely a milliókat érintő maláriás megbetegedés visszaszorítására volt hivatott, működését azonban a II. Világháború kitörése megakasztotta.

A fent említett kininkonvenciókat élesen bírálta az USA, mert ezek ellenkeztek a szabad kereskedelemről vallott nézetével. A monopóliummal szemben jogi lépéseket kezdeményezett, azonban nem tudott érdemben beavatkozni a Bureau működésébe. Japán is sikertelenül próbálta megkerülni a konvenciót, mely egyébként valóban biztosította a kininhez való folyamatos hozzáférést a II. Világháború kitöréséig.

A verseny kiiktatása azonban kedvezőtlenül hatott a kinin előállítására. A Kina Bureau állítása szerint a 4% alatti kinintartalmú kéregből veszteséges volt a kinyerés, míg az American Quinine Corporation New Yorkban ennek a felénél is alacsonyabb kinintartalmú kérget is haszonnal dolgozott föl [7]. A II. Világháború során az afrikai és távol-keleti hadszíntereken folyamatosan és nagyságrenddel nőtt a kinin iránti kereslet. Amszterdam – a kininkereskedelem központja – a kinin raktárkészlettel együtt a háború elején német kézre került, majd Jávát a kinafa ültetvényekkel és az ottani kiningyárral együtt Japán foglalta el. A szövetségesek kininkészlete szinte a nullára apadt. Az Egyesült Államokban közadakozással gyűjtötték be a gyógyszertárakból és az otthonokból a kininkészleteket. Egyes jelentések szerint a maláriával sújtott keleti hadszíntéren harcoló csapatok 20-50%-a vált a malária miatt rövidebb-hosszabb időre harcképtelenné.

Az amerikai Arthur Fisher még 1927 körül Jáváról kicsempészett *C. ledgeriana* magokból létesített egy ültetvényt a Fülöp-szigeteken. Ennek az ültetvénynek a kinafa kérgét próbálták megmenteni a szövetségesek. A japánok előretörése miatt azonban csak annyit értek el, hogy elegendő magot tudtak szerezni. Ezek az azokból a *C. calisaya* magokból származtak, melyeket *Ledgernek* 75 évvel azelőtt *Mamanit* csempészett ki Bolíviából. Az amerikaiak Costa Ricán, Brazíliában és Ecuadorban kezdtek ültetvények telepítésébe, hogy Amerika önellátó legyen. Ezzel párhuzamosan a háború alatt az észak-amerikai expedíciót küldtek az Andokba, begyűjteni az elérhető kinakérget és tizenöt tonnát hajóztak haza 1944-ben. Mikorra a friss ültetvényekről megkezdődhetett a kinakéreg gyűjtése, a háború véget ért. Az ügy jelentőségét mutatja, hogy a II. Világháborúban 60 000 amerikai katona halt meg maláriában Afrikában és a Távol-Keleten [37].

A kinin íze

A kinafa kérge és a kinin is rendkívül keserű ízű. A kellemetlen ízű perukérget édes borral, cherryvel, vagy pl. Brit-Indiában ginzel itták (gin és tonic). A gyarmati Indiában cukorral, citromlével és hozzálöttyintett ginzel tették ihatóvá. Innen származik a gin-tonik.¹

Magyar vonatkozású kinin készítmény *Rozsnyay Mátyás* zombai (Tolna m.) gyógyszerész 1863-ban előállított „Kinal czukorkája”, mely íztelen chininum tannicum insipidumot tartalmazott. Hivatalos készítményként való elfogadását elsőre elutasította a M.K. Helytartó Tanács „gyógyszerkontárkodás” címen, azonban a siker nem sokáig váratott magára. Rozsnyay a Magyar Orvosok és Természetvizsgálók XIV.

¹ Az Indian Tonic Water nevű üdítőben kevesebb, mint 70 ppm kinin van (1 literben kevesebb, mint 70 mg), melyet J. Schwegge 1858-ban szabadalmaztatott Schwegge's Tonic Water néven.

477.
Chininum tannicum
(Chinin. tannic.)
Kinintannát

Cinchona-fák kérgéből nyert, esetleg kevés cinchonidint és hidrokinint is tartalmazó kinin cseresavas sója.
 Sárga-vagy barnászárge-színű, szagtalan és csaknem íztelen por. Fény hatására elváltozik. A 100°-on kiszáritott készítmény kininben ($C_{20}H_{21}O_2N_2$)

kifejezett alkaloida-tartalma 29–31%. A vízmentes alkaloida-bázis legfeljebb 6% hidrokinint ($C_{16}H_{19}O_2N$) tartalmaz.

Oldóképesség. Vízben, éterben, kloroformban és R-észecsen alig oldódik. 40 sr glicerin oldja.

Kémhatás. Frissen kiforralt és lehűtött vízzel készült rázadéka (1 + 19) semleges.

Forgatéképesség. — 17,8°-tól — 18,0°-ig.

Az 1) szerinti vizsgálatnál nyert kinin 0,6490 g-os részletét mérőlombikban 2,00 ml R-kénsavban és 1,00 ml R-sósvan oldjuk. Az oldatot 20,00 ml-re kiegészítjük és forgatéképességét 200 mm-es csőben mérjük.

Készítés.

17 sr kininszulfátot (*chininum sulfuricum*)
 29 sr hígított kénsavban (*acidum sulfuricum dilutum* 10%) és
 200 sr vízben (*aqua destillata*) oldunk, majd az oldatot kevergetés közben
 34 sr ammónia-oldat (*ammonia soluta* 10%) és
 200 sr víz (*aqua destillata*) elegybe öntjük.
 1 óra múlva a kiváltott kinint leszívjuk és vízzel addig mosuk, míg a mosóvíz 10 ml-es részlete néhány csepp R-bárium-klorid-oldattól 5 percen belül nem zavarosodik meg. A kinint előbb 20°-on, majd 50°-on szárítjuk. Az ily módon nyert kinin
 6 sr-ét porceláncsészében vízfürdőn
 12 sr tömény szeszen (*spiritus concentratus*) oldjuk és az oldathoz részletekben, kevergetés közben
 13 sr 105°-on szárított cseresavat (*acidum tannicum*) adunk.
 Az egyenletessé vált keveréket
 100 sr, előzetesen 60°–70°-ra felmelegített vízbe (*aqua destillata*) öntjük és porcelántörővel gyúrjuk addig, míg a lágy anyag hűvet részlete porítható lesz. E műveletet — szükség esetén — enyhé melegítéssel elősegíthetjük. Ezután a porceláncsészé falához tapadt kinintannátrol a folyadékot leöntjük, a gyantaszzerű maradékot enyhé melegítéssel megszárítjuk, majd finom porrá (V) dörzsöljük.

Azonossági vizsgálat

a) *Kinin.* 0,01 g készítményt 5 ml R-észec és 5 ml víz elegyében, esetleg enyhé melegítéssel, oldunk. Az oldat 1 ml R-kénsavtól kékes színben fluoreszkál.
 b) *Kinin.* 0,20 g készítményt 2–3 ml R-nátronlúggal és 3 ml R-éterrel rázogatunk. A különvált éteres oldatból 1 ml-t 10 ml vízzel elegyítünk és az oldathoz 1 ml R-klóros vizet, majd 1 perc múlva 2 ml R-ammonia-oldatot öntünk. Az oldat sárgadöldre színeződik.
 c) *Cseresav.* 0,01 g készítményt 5 ml vízzel rázogatunk és 1 csepp vas(III)-klorid-oldatot csepegtetünk hozzá. A zavaros folyadék kékesibolya-színű lesz.

Minőségi kvalitatív vizsgálat

d) *Oldhatatlan anyagok.* 0,25 g készítmény 0,5 ml R-sósvan és 4,5 ml víz elegyében enyhé melegítéskor sárga színű, legfeljebb gyengén opalizáló oldódlék.

e) *Szulfát.* 0,30 g készítményt 6 ml vízzel 5 percig rázogatunk, majd a zavaros folyadékot kis papírszűrőn szűrjük. Ezt a szűredekot használjuk az f) alatti vizsgálathoz is.
 2 ml szűredekot az I. 99. lap 9/a szerint — szulfát-mértékoldattal — vizsgálunk. A reakcióelegy nem változhat.
 f) *Klorid.* 2 ml e) szerinti szűredekot az I. 100. lap 10/a szerint — klorid-mértékoldattal — vizsgálunk. A reakcióelegy nem változhat.
 g) *Társalkaloidok.* 2 g finoman elporított készítményre 100 ml-es üvegdugós Erlensmeyer-lombikban 50 ml R-kloroformot, majd 3 ml R-nátronlúgot öntünk. A keveréket 5 percig erősen rázzuk. A lombikba 10 g vízmentes nátriumszulfátot szórunk. Erős összerázás után a kloroformot kis vattapampon 100 ml-es lombikba szűrjük, majd a kloroform réteget ledesztilláljuk. A maradékot porceláncsészében szárazra párologtatjuk s a visszamaradt alkaloida-bázist 105°-on kiszáritva elporítjuk. Ezt a port használjuk a k) alatti vizsgálathoz is.
 0,40 g alkaloida-bázist 20 ml forró vízben és 0,8 ml R-kénsavban oldunk. A forró oldathoz addig csepegtetünk nátronlúgot, míg az oldat a nátronlúg utolsó cseppjétől éppen megzavarosodik. A továbbiakban a «Chininum sulfuricum» cikkely i) pontja szerint (II. 187. lap), de 4,5 ml 10%-os ammónia-oldattal vizsgálunk.

Minőségi kvantitatív vizsgálat

b) *Száritási veszteség.* 0,1 mg pontossággal mért kb. 0,20 g készítményt az I. 104. lap 3) szerint 105°-on állandó súllyal szárítunk. A súlyvesztés legfeljebb 2% lehet.
 i) *Íztelti maradék.* 0,1 mg pontossággal mért kb. 0,50 g készítményt az I. 104. lap 4) szerint elharmvasztunk. Az enyhén kiűzött maradék legfeljebb 0,1% lehet.
 j) *Szárad kinin.* 0,1 mg pontossággal mért kb. 0,50 g finoman elporított készítményt 10 ml R-kloroformmal kirázzuk. A kirázást 10 ml, majd 5 ml kloroformmal megismételjük. A kloroformos rázadékokat 0,1 mg pontossággal mért Erlensmeyer-lombikba szűrjük, majd a kloroformot ledesztilláljuk. A 105°-on szárított maradék legfeljebb 1% lehet.
 k) *Tartalmai meghatározás (színesporos kina-alkaloidok).* 0,1 mg pontossággal mért kb. 0,15 g g) szerinti alkaloida-bázist a «Chininum sulfuricum» cikkely n) pontja szerint (II. 187. lap.) vizsgáljuk.
 1 ml 0,1 n káliumbromát-oldat 16,22 mg (lg. 21005) vízmentes kininbázist ($C_{20}H_{21}O_2N_2$) jelez. A talált kinin ($C_{20}H_{21}O_2N_2$) mennyisége legfeljebb 6%-kal lehet kevesebb (hidrokinin) az 1) szerinti vizsgálat alapján számított értéknél.
 l) *Tartalmai meghatározás (összes alkaloidok).* 0,1 mg pontossággal mért kb. 0,5 g készítményt az I. 124. lap 17/a–β) szerint azzal az eljárással vizsgálunk, hogy az R-ammonia-oldat helyett R-nátronlúgot használunk.

Tájékoztató gyorsvizsgálat

Az azonosnak talált és makroszkóposan megfelelőnek ítélt készítményt
 a) d) (oldhatatlan anyagok) és e) (szulfát) szerint vizsgáljuk.
 Eltérés. Jólárázó üvegdugós üvegben, fénytől védve tartjuk.
 Inkompatibilis lúgos kémhatású anyagokkal, jódossal és jodidokkal.
 Működés. «Chininum tannicum insipidum Rozsnyai» (Ph. Hg. IV.).

Adagolás. Szokásos egyszeri adagja 0,15–1,5 g
 Szokásos napi adagja 0,5–5 g

3. ábra: Rozsnyay kinin-tannátja a Ph. Hg. V. III. kötetében

Vándorgyűlésén Fiumében sikert aratott vele, majd az I. Magyar Gyógyszerkönyv a függelékében adja meg az előállítását. Még a Ph.Hg. V. III. kötete is tartalmazza (**3. ábra**) [22, 23, 25].

A szintetikus kinin analóg

Időközben a kémcsövekben is történik előrelépés. Caventou és Pelletier (**II. rész 7. ábra**) még 1820-ban izolálta a kinint, de az első kininszerű hatást mutató molekulákat 100 évvel később, az 1920-as években állítják elő a laboratóriumokban. Az első ilyen molekula a kinakrin (Atebrin), mely sárgára festi a bőrt és hányást okoz. Emiatt nem népszerű a katonák között. Több sikertelen próbálkozás után előállítják a klorokvint, az első igazán hatékony és elviselhető mellékhatásokkal rendelkező, orálisan szedhető, mesterséges maláriaellenes gyógyszert. A II. Világháború vége után jutnak hozzá a franciák Indokínában, illetve az angolok és a franciák az afrikai gyarmataikon.

A szúnyogvektor és irtása

A maláriaellenes gyógyszeres kampány, valamint a betegséget terjesztő vektornak az irtása és tenyészhelyeinek megszüntetése (pl. a mocsarak lecsapolása) sikereket hozott.

A DDT-t (diklór-difenil-triklórétán) 1939-től kezdik használni a maláriát terjesztő szúnyogok (és a tífuszt terjesztő vérszívók) ellen. A DDT azonban rendkívül lassan bomlik le és mivel mértéktelenül használták, felhalmozódott a talajban, bemosódott az élővizekbe és a tengerekbe. Miután a Föld úgyszólván minden élőlényében kimutathatóvá vált és kétely támadt a tekintetben, hogy ártalmatlan-e az elhúzódó DDT expozíció, használatát 1972-től betiltották.

A vektor pusztítása azonban nélkülözhetetlen. Mivel a szúnyog tenyészhelyének, a pangó vizeknek a kezelése, a mocsarak lecsapolása és a pocsolyák megszüntetése környezetbarát megoldás, nagy erőfeszítéseket tesznek ennek érdekében. A WHO jelentése szerint Európát a múlt század 60-as éveinek közepére sikerült a maláriától mentessé tenni. Ugyanígy az észak-amerikai kontinens és a volt Szovjetunió is malária-mentessé vált.

Modern idők: gyógyszer rezisztencia és malária eradikáció

A siker és a malária teljes megszüntetésének reménye azonban rövid életűnek bizonyult, a 60-as években ugyanis megjelent a klorokvinnek is ellenálló, rezisztens *plasmodium*.

Így a kutatás folytatódott. Például az amerikai Walter Reed Intézetben 1963-tól kezdődően több mint 300.000 maláriaelle-



4. ábra: Amerikai háborús plakát a szúnyog elleni védekezésről

nes gyógyszerjelölt molekulát szűrtek meg [26]. Miközben a koreai háborúban heti 629 maláriás esetet regisztráltak az amerikai csapatoknál, a vietnami katonai jelenlét fokozta a kihívást: összesen 40.000 maláriás esetet regisztráltak, melyek közül 78 lett halálos kimenetelű [37].

Azóta számos mesterséges és növényi eredetű, felszintetikus gyógyszer került hosszabb-rövidebb időre bevetésre a malária ellen. Sajnos a *plasmodium* nagyon hatékonyan védekezik. A helytelen adagolás és a gyógyszerhamisítók miatti aluldozírozás is a plasmodiumnak segít a versenyben. Új fejlemény a küzdelemben, hogy a századfordulón a gyógyászatba kerül a kínai népgyógyászatból a vietnami háború idején kiemelt, Artemisia fajokból előállított molekulacsoport.

Az utolsó évtizedben Afrikában korlátozottan ismét használatba került a DDT: ezzel (vagy más szúnyogölő szerrel) átitatott szúnyoghálót hoznak forgalomba és osztanak ingyen a humanitárius szervezetek. Tanítják a polgárháborúktól és szegénységtől sújtott néptömegeket a pangó pocsolyák, mocsarak megszüntetésére, lecsapolására. Egyszerű és hatékony megoldás a szúnyoglárva gátlása, ha hetente egyszer kevés olajat locsantanak a poshadó pocsolyákra, mert a víz felszínén szétterülő olaj elzárja az oxigént és a szúnyoglárva megfullad. A házban megbúvó vérszívók pusztítására rovarirtó spray használata eredményes.

Bill Gates alapítványa maláriaellenes vakcina kifejlesztését támogatja...

Charles Ledger híres *C. ledgeriana* fának magvai elkerültek a legfiatalabb afrikai ültetvényre, mely az afrikai kisváros, Bukavu közelében, Ruanda és Kongó határánál található. Az ültetvény és a gyár eddig túlélte a ruandai és kongói polgárháborút és a *C. ledgeriana* klónozásával kísérleteznek [2].

A világ kinin-termelését évi 300-500 tonnára becsülik, melyhez 5000-10.000 tonna kérget dolgoznak föl. Ennek felét



5. ábra: A kinafa Peru címerében

az élelmiszeripar használja a Tonik Water előállítására és a kinin egy részét kinidinné alakítják [33].

Az ember a gyógyszert aktívan felhasználta a földrajzi terjeszkedésében. Megszervezte a kinin piacot, a kiterjedt háborúk alatt megszervezte a megcsappant készletek pótlását, a kinin szerkezetét alapul véve szintetikus kininpótlót hozott létre. A tudás adott, összefogás és pénz kérdése, hogy egyszer az egész Földre kijelenthesse a WHO, hogy nincs több malária.

Addig is a kinafa – mely ott díszleg Peru címerében – szerencsére még mindig termeli a malária *plasmodiumot* pusztító kinint.

Nagy Sándor dunaföldvári gyógyszerész emlékére

IRODALOM

1. McEvedy, C.: The Penguin Atlas of African History. 1980.
- 2. F. Rocco: The Miraculous fever tree. Harper Collins, 2003.
- 3. Carter, R.: Evolutionary and Historical Aspects of the Burden of Malaria – Clinical Microbiology Reviews 2002.
- 4. Várnai F.: Trópusi betegségek. Medicina, 1984.
- 5. Slater, A.F., Cerami, A.: Nature 355, 162-167, (1992), Nature Publishing Group
- 6. Bohle, D.S.: Final Report, Series 30. Univ. of Wyoming. 2001. jan.
- 7. Duran-Reynals: The Fever Bark Tree. Doubleday, 1946.
- 8. Drugs used in the chemotherapy of Malaria. Goodman, Gilman's 6th Ed. 1980.
- 9. Jarcho, S.: Quinine's Predecessor: Francesco Torti and the Early History of Cinchona. Hopkins, 1993.
- 10. Martindale's The Extra Pharmacopoeia Quinine Sulphate p., 30. Ed. 1993.
- 11. Magyar László dél-afrikai utazásai, 1849-1857. szerk. Hunfalvi J., 1859. Panoráma, 1985.
- 12. Tidy, M.: A History of Africa 1840-1914. Volume One and V. Two, Arnold, 1981.
- 13. Afigbo, A.E. et al: The Making of Modern Africa. Longman, 1987.
- 14. Baikie, W.B.: Narrative of an Exploring Voyage up the Rivers Kwóra and Binue in 1854. Elibron Classics, 2007.
- 15. Motley, C.: Ethnobotanical Leaflets – Cinchona and its Product-Quinine, Southern Illinois Univ. Herbariana, 1997. dec.
- 16. Vandaveer, C.: Who smuggled quinine seeds for the British? 2003 www.killerplants.com
- 17. Blaikie, W.G.: The personal life of David Livingstone. (1880), Ebook 13262, 2004 aug. 28.
- 18. Bradnum, F.: The Long walks. Readers Union, 1970.
- 19. Ondaatje, C.: Journey to the Source of the Nile. Harper Collins, 1998.
- 20. Dugard, M.: Into Africa. Bantam Books, 2003.
- 21. Halmai-Novák: Farmakognózia. Budapest, 1961.
- 22. Boros, I., Zboray, B.: Rozsnyay Mátyás élete és munkássága. MGYT Gyógyszerésztört. szako. 1975.
- 23. Erős, I.: Gyógyszerészet 52. 362-364, (2008).
- 24. Magyar Gyógyszerkönyv I. kiad. Budapest, 1871.
- 25. Magyar Gyógyszerkönyv V. kiad. Budapest, 1954.
- 26. Medicine Digest V. 14. No. 11. Medicine Digest Ltd. 1988.
- 27. Speke, J.H.: Journal of the Discovery of the Sources of the Nile 1863, Time-Life Books. Reprint 1984 of 1863 III. Ed.
- 28. Baker, S.W.: The Albert N'Yanza, Great Basin of the Nile and Explorations of

the Nile Sources 18., Echo, 2005. (reprint) – 29. Végh, Szász, Takács: Gyógyszerészi kémia. Medicina, Budapest, 1972.

– 30. Hansel, R., Sticher, O., Steinegger, E.: Pharmakognozie – Phytopharmazie. Springer, 2004.

– 31. Novák, I., Háznagy, A., Szendrei, K., Tóth L.: Gyógynövény és Drogismeret. Szeged, 1979.

– 32. Durer. Sirocco, London, magyarul Ventus Libro Kiadó, 2008.

– 33. Bruneton, J.: Pharmacognosy Phytochemistry Medicinal Plants, Lavoisier Publ. 2nd Ed. Lavoisier, 1999.

– 34. News at Princeton, 2009. márc. 16.

– 35. Stanley, H.M.: How I found Livingstone, 1885. Dover Publishing, 2001.

– 36. Nabhan, G.B.: Why some like it hot, Food Genes and Cultural Diversity. Island Press, 2004.

– 37. www.history_of_malaria_during_wars. 2009.

Egyéb irodalom

38. Burton, R.F.: The Lake Regions of Central Africa 1860. Harper, Dover Publ., New York 1995.
- 39. Cook, W.: The Physiomedical Dispensatory 1869. repr. 2008.
- 40. Nevins, E.: The English Connection: Jesuits' powder. 1997.
- 41. Burba, J.: Cinchona Bark. James Ford Bell Library Univ. of Minnesota. 2008.
- 42. Conner, C.: A people's History of Science 2006.
- 43. IPCS INCHEM Quinine. www.rain-tree.com/quinine.html (2007)
- 44. West Africa: White Man's Grave. 2007.
- 45. Montz, S. W.: Sweetness and Power, 1985. Penguin Books.

K i s s, Á.: *The dreadful Bight of Benin and Quinine – A brief history of Quinine. Part III.*

The history of quinine can be seen as a model for the history of modern pharmaceuticals and industry. Cinchona bark was introduced into Europe at the early 17th century and it cured the continent within two centuries. Ague was mentioned in European literature, appeared in fine arts (e.g. Durer's self-portrait). The introduction of quinine in medicine resembles in it's results the introduction of gunpowder into military science - wrote an Italian physician in 1700. Malaria was not present in the Americas according to the findings of genetic polymorphism. This is the continent where the source of quinine – the Cinchona trees grow! Malaria prevention by quinine was established in the 19th century by an expedition on the river Niger. Quinine became indispensable in what is called „Scramble for Africa”. Travellers e.g. D. Livingstone, the Hungarian Laszlo Magyar and others described African fever or quinine overdose-cinchonism- in their journals. Cinchona plantations and quinine industry joined into a global market by the 20th century. The first continental-size medicine campaign against malaria with „cheap,” quinine took place at late 19th century in India. Definitions of epidemiology like plasmodium, vector-Anopheles mosquito are dated from the end of the 19th century.

The Quinine Conventions and the quinine market fell apart and was rearranged by the 2 WWs. Quinine shortage gave bost to quinine-analogue research and to efforts to eradicate the vector Anopheles mosquito (e.g. DDT). Wide use of quinine-analogues and resistency developing in plasmodia seem to race while quinine remains still effective.